

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 03 May 2000 (03.05.00)	
International application No. PCT/EP99/07296	Applicant's or agent's file reference C27609PC/sa
International filing date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)	Priority date (day/month/year) 02 October 1998 (02.10.98)
Applicant SCHRADER, Jürgen et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
24 March 2000 (24.03.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer <p style="text-align: center;">C. Villet</p> Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C27609PC/sa	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 07296	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/10/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02/10/1998
Anmelder SCHRADER, Jürgen et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 7 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung
gemäß Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatten.

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
1-19 (Erfindungen 1,7,8)
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
GEGRTVVLSF oder GEGRTVVCRS. Demenstsprechende
Nukleotidsequenz, Verwendungen und Zusammensetzungen.

2. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
AWCRGGILGDAM. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

3. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
GNLVDLVVGFDD. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

4. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
RVSPPKKSGGGV. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

5. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
GSSKWGLTXKCG. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

6. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
RGGVRQSRGRR. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

7. Ansprüche: (1-5,11-19) - teilweise

Gewebebindendes Peptid mit der Aminosäuresequenz
SQRWTALWQWIG. Demenstsprechende Nukleotidsequenz,
Verwendungen und Zusammensetzungen.

8. Ansprüche: (6-10) - vollständig

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verfahren zum Auffinden eines Gewebepbindendes Peptids
enthaltend folgende Schritte: In-Kontakt-bringen eines
Gewebe mit einem oder mehreren Peptiden und isolieren eines
oder mehrerer gewebebindender Peptide.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 15-17 (insofern eine Methode in vivo beansprucht wird) sich auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung, vorausgesetzt dass diese überhaupt recherchierbar ist..

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 11-19. beziehen sich teilweise auf Peptide, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass sie nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6-10 erhalten sind. Die Patentansprüche umfassen daher alle Peptide, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in Tabelle 1 und Anspruch 1 definierten Peptide.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/10 C07K7/06 C07K7/08 A61K38/08 A61K38/10
 //C12N15/86, C12N15/87, A61K48/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PASQUALINI R. & RUOSLAHTI E.: "Organ targeting in vivo using display peptide libraries" NATURE, Bd. 380, Nr. 6572, 28. März 1996 (1996-03-28), Seiten 364-366, XP002128874 das ganze Dokument	6-19
A	---	1-5
X	BARRY M.A. ET AL.: "Toward cell-targeting gene therapy vectors: selection of cell-binding peptides from random peptide-presenting phage libraries" NATURE MEDICINE, Bd. 2, Nr. 3, März 1996 (1996-03), Seiten 299-305, XP002128875 das ganze Dokument ---	6-19
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

• Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04.05.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Galli, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>RAJOTTE D. ET AL.: "Molecular heterogeneity of the vacular endothelium revealed by in vivo phage display." J. CLIN. INVEST., Bd. 102, Nr. 2, Juli 1998 (1998-07), Seiten 430-437, XP002128873 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	6-19
A	<p>MOGFORD J.E. ET AL.: "RGDN peptide interaction with endothelial alpha5-beta1 integrin causes sustained endothelin-dependent vasoconstriction of rat skeletal muscle arterioles." J. CLIN. INVEST., Bd. 100, Nr. 6, September 1997 (1997-09), Seiten 1647-1653, XP002128876 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-19
A	<p>MOGFORD J.E. ET AL.: "Vascular Smooth Muscle alpha5-beta3 integrin mediates artetiolar vasodilation in response to RGD peptides" CIRCULATION RES., 'Online! Bd. 79, Nr. 4, 1996, Seiten 821-826, XP002129122 Retrieved from the Internet: <URL:http://circres.ahajournals.org> 'retrieved on 2000-01-28! das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-19
A	<p>DATABASE GENBANK 'Online! Accession No. AA370946, 21. April 1997 (1997-04-21) ADAMS M.D.: "EST82673; Prostate gland H. sapiens cDNA" XP002129127 Vergleiche AS 50-59 des dadurch kodierten Polypeptid mit AS 1-10 von Sequenz Nr. 1</p> <p>---</p>	1-5
A	<p>WO 97 35022 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ;MAURER JOCHEN (DE); JOSE JOACHIM (DE); ME) 25. September 1997 (1997-09-25) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 21 - Zeile 31 Ansprüche 20-35</p> <p>---</p>	10
A	<p>WO 98 40508 A (SOSNOWSKI BARBARA A ;ROGERS BUCK E (US); BAIRD ANDREW (US); CURIEL) 17. September 1998 (1998-09-17) Zusammenfassung Anspruch 1</p> <p>-----</p>	14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07296

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
W0 9735022 A	25-09-1997	AU 714389 B	23-12-1999
		AU 5109796 A	10-10-1997
		EP 0886678 A	30-12-1998
		NZ 304017 A	29-07-1999
W0 9840508 A	17-09-1998	AU 6462998 A	29-09-1998
		EP 0973926 A	26-01-2000

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C27609PC/sa	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/07296	International filing date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)	Priority date (day/month/year) 02 October 1998 (02.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/10		
Applicant SCHRADER, Jürgen		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 24 March 2000 (24.03.00)	Date of completion of this report 17 January 2001 (17.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07296

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages 1-29, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-17, filed with the letter of 13 December 2000 (13.12.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig 1/5-5/5, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07296

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The priority claimed appears to be valid.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07296

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

Reference is made to the following documents:

- D1 = PASQUALINI R. & RUOSLAHTI E.: "Organ targeting in vivo using display peptide libraries", NATURE, Vol. 380, No. 6572, 28 March 1996 (1996-03-28), pp. 364-366, XP002128874;
- D2 = BARRY M.A. ET AL.: "Toward cell-targeting gene therapy vectors: selection of cell-binding peptides from random peptide-presenting phage libraries", NATURE MEDICINE, Vol.2, No. 3, March 1996 (1996-03), pp. 299-305, XP002128875;
- D3 = RAJOTTE D. ET AL.: "Molecular heterogeneity of the vascular endothelium revealed by in vivo phage display." J. CLIN. INVEST., Vol. 102, No. 2, July 1998 (1998-07), pp. 430-437, XPOO2128873;
- D4 = MOGFORD J.E. ET AL.: "RGDN peptide interaction with endothelial alpha5-beta1 integrin causes sustained endothelin-dependent vasoconstriction of rat skeletal muscle arterioles." J. CLIN. INVEST., Vol. 1000, No. 6, September 1997 (1997-09), pp. 1647-1653, XP002128876;
- D5 = MOGFORD J.E. ET AL.: "Vascular Smooth Muscle alpha5-beta3 integrin mediates arteriolar vasodilation in response to RGD peptides", CIRCULATION RES., [Online] Vol. 79, No. 4, 996, pp. 821-26, XP002129122 Retrieved from the Internet:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07296**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

<URL:http://circres.ahajournals.org>

[retrieved on 200-01-28];

D6 = DATABASE GENBANK [Online] Access No.
AA370946, 21 April 1997 (1997-04-21) ADAMS
M.D. "EST82673; Prostate gland H. sapiens
cDNA", XP002129127;

D7 = WO-A-97/35022 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT;
MAURER JOCHEN (DE); JOSE JOACHIM (DE); ME) 25
September 1997 (1997-09-25);

D8 = WO-A-98/40508 (SOSNOWSKI BARBARA A; ROGERS
BUCK E (US); BAIRD ANDREW (US); CURIEL), 17
September 1998 (1998-09-17).

1. Tissue-binding peptides are described in the prior art (D1-D6). D1 and D3 disclose the *in vivo* binding of peptides of a phage display library specific to a plurality of mouse organs. D2 describes the binding of peptides to different cell types presented in the form of a phage display library. A dodecamer peptide from D2 specifically binds to particular types of cells. At the same time, D2 also discloses the significance of such viral vectors for gene therapy. The surfaces of said vectors present such cell-binding peptides. D4 and D5 disclose RGD peptides that bind to endothelial cells from rat muscle arterioles. D4 and D5 describe a process very similar to the denuding protocol of the application. Finally, D6 discloses a variant of the peptide GEGRTVVLSF in Claim 1.

D1 and D2 reveal a process for identifying tissue-

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

binding peptides in which the candidate peptides are brought into contact with the tissue to be examined in a number of cycles. The teaching of D1 and D2 accords a great deal of importance to said peptides, which stem from peptide databases expressed in phages, when specifically targeting tissues that must be therapeutically treated, as in vessel-forming tumors. In this connection, the tissue-binding peptides can be combined with DNA-polycationic complexes and the necessary tissue specificity given to these vectors utilized for gene therapy.

D7 describes the production of peptide libraries that can be expressed on the surface of bacterial cells, e.g., *E.coli*, and that represent ligands for binding partners.

Finally, D8 discloses adenoviral vector systems for gene therapy, the tropism of which is modified and which system contain a ligand as a cell receptor.

2. In keeping with the opinion in the international search report, the examiner finds that the present application does not satisfy the requirements for unity of invention (PCT Rule 13.1). The application contains the following three groups of possible inventions:

1. Claims (1-5, 11-19), all in part:
tissue-binding peptide with the sequence GEGRTVVLSF or GEGRTVVCRS, corresponding nucleic acids, uses and compositions.
2. as in 1. for the peptide SQRWTALWQWIG;

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

3. Claims 6-10 completely and 11-19 in part:
a process for detecting a tissue-binding peptide, containing the following steps:
bringing a tissue in contact with one or more peptides and isolating one or more tissue-binding peptides, and the use of the peptides arrived at via said methods.
3. PCT Rule 13.2 makes clear that the requirement of unity of invention is only satisfied by a claimed group of inventions if a technical relationship exists between these inventions that is expressed in one or more identical or corresponding special technical features. The concept "special technical features" refers to the technical features that represent the contribution of any claimed invention as a whole to the prior art. With the extensive structural differences existing between the claimed peptides, the common special technical feature can only be "tissue-binding peptide". Prior art already describes a series of such tissue-binding peptides, for which reason the present application lacks a single general inventive concept.
4. Upon the demand of the International Preliminary Examining Authority to either pay additional fees or to limit the number of claims to be examined, the applicant has chosen groups 2 and 3. Consequently, only those groups of possible inventions form the subject of the present report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07296

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12, 17	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The invention of the original Group 2: Claims 1-5 in their entirety and 9-17 in part.

A tissue-binding peptide with the sequence SQRWTALWQWIG (peptide P36), corresponding nucleic acids, applications and compositions.

1.1 Inventive Step

D1 and D3, as the closest prior art, describe the identification of tissue-binding peptides using phage databases. Said peptides are specific (D3, Figure 2; D1, abstract). The peptides isolated in D1 and D3 bind to normal endothelial cells from different organs, with particular peptides showing selectivity for a particular endothelium in an organ (D3: GFE-1 and GFE-2 phages were immuno-histochemically proven to be in capillaries and not in larger vessels of the lung).

By contrast, the present application describes peptide P36, which binds by means of LPS and TNF-alpha activated endothelial cells and proliferating flat muscle cells but not to normal, non-activated endothelial cells, the later both in an isolated denuded A.carotis in a rat model and to a proliferating flat, vascular muscle cell of a pig in

cell culture. These experimental conditions simulate the pathological molecular changes during the course of arteriosclerosis. Hence, the technical problem addressed by the original Group 2 is the making available of peptides that specifically bind to a pathologically altered, arteriosclerotic vascular system. The solution to this technical problem consists in the isolation of peptide P36 from a clone of a peptide-presenting bacteria database. D1 with D3 do not describe the above-stated technical problem. They do not suggest isolating specific peptides that bind to pathological vessels. Whereas D4 and D5 disclose denudation protocols that resemble the protocol used in the application, the peptide used in D4 and D5 is already known and only binds to normal endothelial cells, not to proliferating flat vascular muscle cells. Thus, D4 and D5 lead away from a peptide such as P36. Consequently, prior art does not suggest peptide P36. The surprising property of binding to activated endothelial cells and proliferating flat vascular muscle cells is the result of inventive activity. Therefore, Claims 1-5 completely satisfy and 9-17 partially satisfy the requirements of PCT Article 33(3).

2. The invention of the original Group 3: Claims 6-8 in their entirety and 9-17 in part:

A process for detecting a tissue-binding peptide containing the following steps: bringing a tissue in contact with one or more peptides and isolating one or more tissue-binding peptides and use of peptides resulting from these methods.

2.1 Inventive step of Claims 6-8 in their entirety and 9-17 in part:

The claimed invention concerns a process for detecting a tissue-binding peptide, the peptide being contained in a peptide-presenting bacteria database, brought into contact with a tissue, and the tissue-binding peptide(s) subsequently isolated. This process leads to isolation of peptide P36 from Claim 1.

Peptide-presenting bacteria databases are known in prior art (D7). However, the present prior art does not describe the use of these peptide databases for isolating tissue-binding peptides in general or peptides that bind to pathologically altered vascular tissue in particular.

For that reason, the claimed process according to the original claim group 3 is not obvious, thus satisfying the requirements of PCT Article 33(3).

3. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 13-16 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07296

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

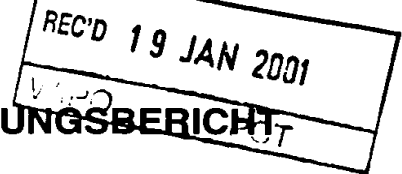
Claims 1-5 in their entirety and 9-17 in part relate to "variants" of the peptide SQRWTALWQWIG. It is not clear which subject matter the term "variants" comprises. The subject matter of the claim must be clearly definable from the claim alone without requiring reference to definitions from the description. For that reason, said claims are unclear and contravene PCT Article 6.

51
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C27609PC/sa	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07296	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/10/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/10		
Anmelder SCHRADER, Jürgen et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24/03/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17. 01. 01
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Strobel, A Tel. Nr. +49 89 2399 7362 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-29 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 eingegangen am 14/12/2000 mit Schreiben vom 13/12/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-6, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist
- ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☐ alle Teile.
- ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-17, alle teilweise beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12, 17
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Die beanspruchte Priorität scheint gültig zu sein.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

- D1: PASQUALINI R. & RUOSLAHTI E.: "Organ targeting in vivo using display peptide libraries" NATURE, Bd. 380, Nr. 6572, 28. März 1996 (1996-03-28), Seiten 364-366, XP002128874
 - D2: BARRY M.A. ET AL.: "Toward cell-targeting gene therapy vectors: selection of cell-binding peptides from random peptide-presenting phage libraries" NATURE MEDICINE, Bd. 2, Nr. 3, März 1996 (1996-03), Seiten 299-305, XP002128875
 - D3: RAJOTTE D. ET AL.: "Molecular heterogeneity of the vacular endothelium revealed by in vivo phage display." J. CLIN. INVEST., Bd. 102, Nr. 2, Juli 1998 (1998-07), Seiten 430-437, XP002128873
 - D4: MOGFORD J.E. ET AL.: "RGDN peptide interaction with endothelial alpha5-beta1 integrin causes sustained endothelin-dependent vasoconstriction of rat skeletal muscle arterioles." J. CLIN. INVEST., Bd. 100, Nr. 6, September 1997 (1997-09), Seiten 1647-1653, XP002128876
 - D5: MOGFORD J.E. ET AL.: "Vascular Smooth Muscle alpha5-beta3 integrin mediates artetiolar vasodilation in response to RGD peptides" CIRCULATION RES., [Online] Bd. 79, Nr. 4, 1996, Seiten 821-826, XP002129122 Retrieved from the Internet: <URL:http://circres.ahajournals.org> [retrieved on 2000-01-28]
 - D6: DATABASE GENBANK [Online] Accession No. AA370946, 21. April 1997 (1997-04-21) ADAMS M.D.: "EST82673; Prostate gland H. sapiens cDNA" XP002129127
 - D7: WO 97 35022 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ;MAURER JOCHEN (DE); JOSE JOACHIM (DE); ME) 25. September 1997 (1997-09-25)
 - D8: WO 98 40508 A (SOSNOWSKI BARBARA A ;ROGERS BUCK E (US); BAIRD ANDREW (US); CURIEL) 17. September 1998 (1998-09-17)
1. Gewebefestbindende Peptide sind im Stand der Technik beschrieben (D1-D6). D1 und D3 offenbaren die in vivo Bindung von Peptiden einer phage display

library spezifisch an mehrere Organe der Maus. D2 beschreibt die Bindung von in Form einer phage display library präsentierten Peptiden an verschiedene Zelltypen. Ein dodekames Peptid aus D2 bindet dabei spezifisch an bestimmte Zelltypen. D2 offenbart auch die Bedeutung solcher viraler Vektoren für die Gentherapie. Besagte Vektoren präsentieren an ihrer Oberfläche diese zellbindenden Peptide. D4 und D5 offenbaren RGD Peptide, die an Endothelzellen aus Rattenmuskelarteriolen binden. D4 und D5 beschreiben dabei ein dem Denudierungsprotokoll der Anmeldung sehr ähnliches Verfahren. Schließlich offenbart D6 eine Variante des Peptids GEGRTVVLSF aus Anspruch 1.

D1 und D2 legen ferner ein Verfahren zur Identifizierung gewebebindender Peptide offen, bei dem die Kandidatenpeptide in mehreren Zyklen mit dem zu untersuchenden Gewebe in Kontakt gebracht werden. Besagten Peptiden, die aus auf Phagen exprimierten Peptidbanken stammen, kommt nach der Lehre von D1 und D2 eine große Bedeutung beim spezifischen targeting von Geweben zu, die therapeutisch behandelt werden müssen, etwa gefäßbildende Tumoren. Hierbei können die gewebebindenden Peptide mit DNA-polykationischen Komplexen kombiniert werden und diesen zur Gentherapie eingesetzten Vektoren die benötigte Gewebespezifität verleihen.

D7 beschreibt die Herstellung von Peptidbibliotheken, die auf der Oberfläche von Bakterienzellen, z.B. E. coli, exprimiert werden können und die Liganden für Bindungspartner darstellen.

D8 schließlich offenbart adenovirale Vektorsysteme zur Gentherapie, deren Tropismus modifiziert ist und die einen Liganden für einen Zellrezeptor enthalten.

2. In Übereinstimmung mit der im Internationalen Recherchenbericht dargelegten Ansicht stellt der Prüfer fest, daß die vorliegende Anmeldung nicht den Erfordernissen der Einheitlichkeit der Erfindung genügt (Regel 13.1 PCT). Die Anmeldung enthält folgende drei Gruppen von möglichen Erfindungen:

1. Ansprüche (1-5, 11-19), alle teilweise:
Gewebebindendes Peptid mit der Sequenz GEGRTVVLSF oder GEGRTVVCRS, dementsprechende Nukleinsäure, Verwendungen und Zusammensetzungen.
2. wie 1. für das Peptid SQRWTALWQWIG
3. Ansprüche 6-10 vollständig, 11-19 teilweise:

Verfahren zum Auffinden eines gewebebindenden Peptids, enthaltend folgende Schritte: In Kontakt Bringen eines Gewebes mit einem oder mehreren Peptiden und Isolieren eines oder mehrerer gewebebindender Peptide sowie Verwendung der durch diese Methode erhaltenen Peptide.

3. Regel 13.2 PCT stellt klar, daß bei einer beanspruchten Gruppe von Erfindungen nur dann das Erfordernis der Einheitlichkeit erfüllt ist, wenn zwischen diesen Erfindungen ein technischer Zusammenhang besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt. Unter dem Begriff "besondere technische Merkmale" sind diejenigen technischen Merkmale zu verstehen, die einen Beitrag jeder beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik darstellen. Bei den vorhandenen großen strukturellen Unterschieden zwischen den beanspruchten Peptiden kann das gemeinsame besondere technische Merkmal nur "Gewebebindendes Peptid" sein. Eine Reihe solcher gewebebindender Peptide ist im Stand der Technik bereits beschrieben, weshalb der vorliegenden Anmeldung ein einigendes zugrundeliegendes technisches Konzept fehlt.
4. Auf die Aufforderung der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde, entweder zusätzliche Gebühren zu zahlen oder die zu prüfenden Ansprüche einzuschränken, hat der Anmelder die Gruppen 2 und 3 ausgewählt. Folglich sind nur diese Gruppen möglicher Erfindungen Gegenstand des vorliegenden Bescheids.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Erfindung der ursprünglichen Gruppe 2: Ansprüche 1-5 vollständig, 9-17 teilweise.

Gewebebindendes Peptid mit der Sequenz SQRWTALWQWIG (Peptid P36), dementsprechende Nukleinsäure, Verwendungen und Zusammensetzungen.

1.1 Erfinderische Tätigkeit

D1 und D3 als nächster Stand der Technik beschreiben die Identifizierung gewebebindender Peptide mittels Phagenbanken. Besagte Peptide sind spezifisch (D3, Abbildung 2; D1, Abstract). Die in D1 und D3 isolierten Peptide binden an normale Endothelzellen aus verschiedenen Organen, wobei bestimmte Peptide Selektivität für ein bestimmtes Endothel in einem Organ zeigen (D3: GFE-1 und GFE-2 Phagen wurden immunhistochemisch in Kapillaren und nicht in größeren Gefäßen der Lunge nachgewiesen).

Im Gegensatz dazu beschreibt vorliegende Anmeldung das Peptid P36, das an durch LPS und TNF-alpha aktivierte Endothelzellen sowie proliferierende glatte Muskelzellen bindet, jedoch nicht an normale, nicht aktivierte Endothelzellen, letzteres sowohl in einem Rattenmodell an der isolierten denudierten A.carotis als auch in Zellkultur an proliferierenden glatten Gefäßmuskelzellen des Schweins. Diese experimentellen Bedingungen simulieren die krankhaften molekularen Veränderungen im Verlauf der Arteriosklerose. Die der Erfindung der ursprünglichen Gruppe 2 zugrundeliegende technische Aufgabe ist somit die Bereitstellung von Peptiden, die spezifisch an krankhaft veränderte, etwa arteriosklerotische Vaskulatur bindet. Die Lösung dieser technischen Aufgabe besteht in der Isolierung des Peptids P36 aus einem Klon einer peptidpräsentierenden Bakterienbank.

D1 mit D3 beschreiben nicht besagte technische Aufgabe. Sie enthalten keine Hinweise auf die Isolierung spezifisch an krankhafte Gefäße bindender Peptide. D4 und D5 offenbaren zwar Denudierungsprotokolle, die dem in der Anmeldung verwendeten Protokoll ähneln, das in D4 und D5 verwendete Peptid ist jedoch

vorher schon bekannt und bindet nur an normale Endothelzellen, nicht an proliferierende glatte Gefäßmuskelzellen. Somit weisen D4 und D5 fort von einem Peptid wie P36.

Damit legt der Stand der Technik das Peptid P36 nicht nahe. Die überraschende Eigenschaft, an aktivierte Endothelzellen und proliferierende glatte Gefäßmuskelzellen zu binden, ist das Ergebnis einer erfinderischen Tätigkeit. Ansprüche 1-5 vollständig und 9-17 teilweise genügen deshalb den Anforderungen von Artikel 33(3) PCT.

2. Erfindung der ursprünglichen Gruppe 3: Ansprüche 6-8 vollständig, 9-17 teilweise:

Verfahren zum Auffinden eines gewebebindenden Peptids, enthaltend folgende Schritte: In Kontakt Bringen eines Gewebes mit einem oder mehreren Peptiden und Isolieren eines oder mehrerer gewebebindender Peptide sowie Verwendung der durch diese Methode erhaltenen Peptide

2.1. Erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 6-8 (vollständig) und 9-17 (teilweise)

Die beanspruchte Erfindung betrifft ein Verfahren zum Auffinden eines gewebebindenden Peptids, wobei das Peptid in einer peptidpräsentierenden Bakterienbank enthalten ist, mit einem Gewebe in Kontakt gebracht wird und das oder die gewebebindenden Peptide daraufhin isoliert werden. Dieses Verfahren führte zur Isolierung des Peptids P36 aus Anspruch 1.

Peptidpräsentierende Bakterienbanken sind zwar im Stand der Technik bekannt (D7), jedoch beschreibt der vorliegende Stand der Technik weder die Verwendung dieser Peptidbanken für die Isolierung gewebebindender Peptide im allgemeinen noch von spezifisch an pathologisch verändertes Vaskulaturgewebe bindenden Peptiden.

Deswegen ist das Verfahren der Erfindung der ursprünglichen Anspruchsgruppe 3 nicht offensichtlich (Erfüllung der Anforderungen von Artikel 33(3) PCT).

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 13-16 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet

sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Ansprüche 1-5 vollständig sowie 9-17 teilweise beziehen sich auf "Varianten" des Peptids SQRWTALWQWIG. Es ist nicht ersichtlich, welche Gegenstände der Begriff "Varianten" umfaßt. Der Gegenstand des Anspruchs muß aus diesem allein klar zu definieren sein, ohne daß Definitionen aus der Beschreibung herangezogen werden müssen. Aus diesem Grund sind besagte Ansprüche unklar und verstoßen gegen Artikel 6 PCT.

PCT/EP99/07296

13.12.2000

Dr. Jürgen Schrader

C 27609PC BÖ/ATE/ps

Patentansprüche

5

1. Gewebebindendes Peptid ausgewählt aus einem Peptid mit der Aminosäuresequenz

GEGRTVVLSF, AWCRRGILGDAM, GNLVDLVVGFDD,
RVSPPKKSGGGV, GSSKWGLTXKCG, RGGVRQSRGRRR,

10

GEGRTVVCRS oder SQRWTALWQWIG sowie Varianten davon.

2. Nukleinsäure kodierend für ein gewebebindendes Peptid gemäß Anspruch 1.

3. Nukleinsäure nach Anspruch 2 ausgewählt aus einer Nukleinsäure mit der Nukleotidsequenz

15

GGCGAGGGGCGAACAGTCGTATTGTCGTTTCG,
GCCTGGTGTTCGGGGGGGTATCCTGGGCGACGCTATG,
GGAAACCTGGTGGATCTAGTTGTGGGTTTTGACGAC,
CGGGTGAGTCCGCCAAAGAAGTCGGGGGGCGGCGTG,
GGGAGTAGCAAGTGGGGATTGACTTAAAAATGTGGG,
20 CGCGGGGGAGTCCGCCAAAGAAGTCGGGGGGCGGCGT,
GGCGAGGGGCGAACAGTCGTATGTCGTTTCG oder
TCCCAGAGGTGGACTGCACTCTGGCAATGGATCGGG
sowie Varianten davon.

25

4. Vektor enthaltend eine Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 oder 3.

5. Verfahren zur Herstellung eines gewebebindenden Peptids gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid entweder chemisch synthetisiert oder gentechnisch hergestellt wird.

30

6. Verfahren zum Auffinden eines gewebebindenden Peptids, wobei das oder die Peptid(e) in einer peptidpräsentierenden Bakterienbank enthalten ist oder

sind und das Verfahren folgende Schritte enthält:

- (a) In-Kontakt-bringen eines Gewebes mit einem oder mehreren Peptiden, und
- (b) Isolieren eines oder mehrerer gewebebindender Peptide.

5

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die gemäß Schritt (b) isolierten Peptide wiederholt ein oder mehrmals mit demselben oder mit einem anderen Gewebe in Kontakt gebracht werden.

- 10 8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewebe ein krankhaftes Gewebe ist.

- 15 9. Verwendung eines gewebebindenden Peptids gemäß Anspruch 1 oder erhalten nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6-8 für den gewebespezifischen Transfer von Substanzen, insbesondere von pharmazeutisch aktiven Verbindungen, vor allem für den gewebespezifischen Gentransfer.

- 20 10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Gentransfer viral und/oder nicht-viral, vorzugsweise mit Hilfe von Liposomen abläuft.

- 25 11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere gewebebindende Peptide über eine positiv geladene Domäne an eine oder mehrere Nukleinsäuren gebunden sind.

12. Verwendung eines gewebebindenden Peptids gemäß Anspruch 1 oder erhalten nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6-8 zur Änderung des Tropismus von Viren, insbesondere von Adenoviren.

- 30 13. Verwendung eines gewebebindenden Peptids gemäß Anspruch 1 oder erhalten nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6-8 zur Bereitstellung eines Diagnostikums zur Darstellung von krankhaft ver-

ändertem Gewebe und/oder verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems, vorzugsweise kleinen/großen Gefäßen, Venen oder organspezifischem Endothel.

- 5 14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das krankhaft
veränderte Gewebe ausgewählt ist aus einem pathologisch verändertem
Gefäß; bei Entzündungen; Arteriosklerose; Gefäßen, die Tumorgewebe
versorgen; Gewebe mit proliferierenden glatten Muskelzellen des
Gefäßsystems.
- 10
15. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß das
gewebebindende Peptid markiert, vorzugsweise radioaktiv markiert ist.
- 15 16. Arzneimittel und/oder Diagnostikum enthaltend ein oder mehrere
gewebebindende Peptide gemäß Anspruch 1, eine oder mehrere
Nukleinsäuren gemäß einem der Ansprüche 2-4 oder ein oder mehrere
gewebebindende Peptide erhalten nach dem Verfahren gemäß einem der
Ansprüche 6-8, und gegebenenfalls geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
- 20 17. Zusammensetzung enthaltend ein oder mehrere gewebebindende Peptide
gemäß Anspruch 1, ein oder mehrere Nukleinsäuren gemäß einem der
Ansprüche 2-4 oder ein oder mehrere gewebebindende Peptide erhalten nach
dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6-8, und eine weitere Substanz,
vorzugsweise eine pharmazeutisch aktive Verbindung, und gegebenenfalls
25 geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.

Patent Claims

1. A tissue-binding peptide selected from a peptide having the amino acid sequence
5 GEGRTVVLSF, AWCRRGILGDAM, GNLVDLVVGFDD,
RVSPPKKSGGGV, GSSKWGLTXKCG, RGGVRQSRGRRR,
GEGRTVVCRS or SQRWTALWQWIG and variants thereof.
2. A nucleic acid coding for a tissue-binding peptide as claimed in claim 1.
- 10 3. A nucleic acid as claimed in claim 2 selected from a nucleic acid having the nucleotide sequence
GGCGAGGGGCGAACAGTCGTATTGTCGTTCG,
GCCTGGTGTCTGGGGGGGTATCCTGGGCGACGCTATG,
15 GGAAACCTGGTGGATCTAGTTGTGGGTTTTGACGAC,
CGGGTGAGTCCGCCAAAGAAGTCGGGGGGCGGCGTG,
GGGAGTAGCAAGTGGGGATTGACTTAAAAATGTGGG,
CGCGGGGGAGTCCGCCAAAGAAGTCGGGGGGCGGCGT,
GGCGAGGGGCGAACAGTCGTATGTCGTTCG or
20 TCCCAGAGGTGGACTGCACTCTGGCAATGGATCGGG
and variants thereof.
4. A vector comprising a nucleic acid as claimed in claim 2 or 3.
- 25 5. A method for preparing a tissue-binding peptide as claimed in claim 1, characterized in that the peptide is prepared either by chemical synthesis or by genetic manipulation.
6. A method for finding a tissue-binding peptide comprising the following steps:
30 (a) bringing a tissue into contact with one or more peptides, and
(b) isolating one or more tissue-binding peptides.

7. The method as claimed in claim 6, characterized in that the peptides isolated in step (b) are brought into contact repeatedly one or more times with the same or with a different tissue.
- 5 8. The method as claimed in claim 6 or 7, characterized in that the tissue is a diseased tissue.
9. The method as claimed in any of claims 6-8, characterized in that the peptide(s) are present in a peptide library.
- 10 10. The method as claimed in claim 9, characterized in that the peptide library is a peptide-presenting library, preferably a peptide-presenting bacterial library.
11. The use of a tissue-binding peptide as claimed in claim 1 or obtained by the method as claimed in any of claims 6-10 for the tissue-specific transfer of substances, in particular of pharmaceutically active compounds, especially for tissue-specific gene transfer.
- 15 12. The use as claimed in claim 11, characterized in that the gene transfer proceeds virally and/or nonvirally, preferably with the aid of liposomes.
- 20 13. The use as claimed in claim 11 or 12, characterized in that one or more tissue-binding peptides are bound via a positively charged domain to one or more nucleic acids.
- 25 14. The use of a tissue-binding peptide as claimed in claim 1 or obtained by the method as claimed in any of claims 6-10 for altering the tropism of viruses, in particular of adenoviruses.
- 30 15. The use of a tissue-binding peptide as claimed in claim 1 or obtained by the method as claimed in any of claims 6-10 for the diagnosis of pathologically altered tissue and/or for visualizing various sections of the vascular system,

preferably small/large vessels, veins or organ-specific endothelium.

16. The use as claimed in claim 15, characterized in that the pathologically altered tissue is selected from a pathologically altered vessel; in cases of inflammation; arteriosclerosis; vessels which supply tumor tissue; tissue with proliferating smooth muscle cells of the vascular system.
17. The use as claimed in claim 15 or 16, characterized in that the tissue-binding peptide is labeled, preferably radiolabeled.
18. A pharmaceutical and/or diagnostic aid comprising one or more tissue-binding peptides as claimed in claim 1, one or more nucleic acids as claimed in any of claims 2-4 or one or more tissue-binding peptides obtained by the method as claimed in any of claims 6-10, and, where appropriate, suitable excipients and/or additives.
19. A composition comprising one or more tissue-binding peptides as claimed in claim 1, one or more nucleic acids as claimed in any of claims 2-4 or one or more tissue-binding peptides obtained by the method as claimed in any of claims 6-10, and another substance, preferably a pharmaceutically active compound, and, where appropriate, suitable excipients and/or additives.